

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. März 2004 (04.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/017971 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/47, A61P 7/00, 27/02, 27/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008812

(22) Internationales Anmeldedatum: 8. August 2003 (08.08.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 102 36 564.4 8. August 2002 (08.08.2002) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): URSPAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH & CO. KG [DE/DE]; Industriestrasse, 66129 Saarbrücken (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): GROSS, Dorothea [DE/DE]; Slevogtstrasse 32, 66386 St. Ingbert (DE). HOLZER, Frank [DE/DE]; Auf Mühlental 3, 66386 St. Ingbert (DE).

(74) Anwälte: WALCHER, Armin usw.; Louis, Pöhlau, Lohrentz, Postfach 30 55, 90014 Nürnberg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zwei-buchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/017971 A1

(54) Title: USE OF A PAPAVERINE-LIKE VASODILATOR AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON PAPAVERINARTIGEM VASODILATATOR UND PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG

(57) Abstract: The invention relates to the use of a papaverine-like vasodilator for producing a pharmaceutical composition used in the treatment of ophthalmological dysfunctions associated with circulatory disturbances of the eye or ascribed to circulatory disturbances of the eye, whereby the pharmaceutical composition is to be topically applied to the eye. The invention also relates to a pharmaceutical composition that comprises a papaverine-like vasodilator and a pharmaceutically compatible viscosity regulator.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von papaverinartigem Vasodilatator zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung ophthalmologischer Fehlfunktionen, die mit Durchblutungsstörungen des Auges verbunden sind oder auf Durchblutungsstörungen des Auges zurückzuführen sind, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung topisch am Auge aufzubringen ist. Die Erfindung betrifft weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung, die papaverinartigen Vasodilatator und pharmakologisch verträglichen Viskositätsregler umfasst.

Verwendung von papaverinartigem Vasodilatator und pharmazeutische Zusammensetzung

Viele Augenkrankheiten sind mit Durchblutungsstörungen verbunden bzw. auf Durchblutungsstörungen zurückzuführen. Diese Durchblutungsstörungen können beispielsweise zu Funktionsstörungen der Sehnerven (Normaldruckglaukom) und der Netzhaut führen. Dabei kann es zum einen zu einer Unterversorgung des Auges mit Nährstoffen und mithin zu einer chronischen Ernährungsstörung des Augengewebes kommen. Von größerer Bedeutung ist jedoch die durch die Zirkulationsstörungen des Blutflusses bedingte Sauerstoffunversorgung des Auges, d.h. Hypoxie des Auges.

Bei chronischer Minderdurchblutung des Auges, insbesondere bei vaskulärer Sehnervenatrophie, bei fortgeschrittenem Glaukom (ohne Hochdruck) und bei Makuladegeneration ist es schwierig, Empfehlungen für eine Therapie auszusprechen.

Als Therapieansatz könnte versucht werden, den Druckgradienten des Blutstromes in den Augengefäßen zu erhöhen, um eine verbesserte Durchblutung zu bewirken. Eine solche Vorgehensweise kann jedoch langfristig zu einer Gefäßschädigung führen.

Zur Dauerbehandlung werden zur Zeit insbesondere Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und Medikamente, die die Erythrozytenverformbarkeit verbessern, verordnet.

Um allgemein die Durchblutung von Blutgefäßen zu verbessern, können systemisch Vasodilatatoren verabreicht werden. Es hat sich jedoch gezeigt, daß durch systemische Verabreichung von Vasodilatatoren eine langfristige Verbesserung der Durchblutung in Sehnerv und Netzhaut beim Normotoniker, im Gegensatz zum Hypertoniker, nicht erreicht werden kann. Des weiteren gibt es Versuchsergebnisse, die zeigen, daß eine therapeutisch gesteigerte Durchblutung in anderen Körperregionen im Augenbereich zu einer Minderdurchblutung führen kann.

Ein Krankheitsbild, bei dem es zu einer Durchblutungsstörung des Auges kommen kann, ist Diabetes mellitus. Bei Diabetes mellitus kann es zu einer diabetischen Retinopathie kommen. Die diabetische Retinopathie kann im weiteren Verlauf zur Erblindung des Diabetikers führen. Im Zuge der Entstehung der diabetischen Retinopathie kommt es zu einer Minderdurchblutung und Sauerstoffunterversorgung der Netzhaut. Als Folge der sich entwickelnden retinalen Hypoxie und eines Verlusts an Perizyten (Adventitiazellen) setzt eine Proliferation von Endothelzellen mit der Bildung von Mikroaneurysmen und Gefäßneubildungen ein. Es entstehen dabei intraretinale mikrovaskuläre Anomalien. Als Folge davon wird die Minderdurchblutung durch die Bildung eines gefäßverengenden Faktors (EDCF) durch Endothelzellen in der hypoxischen Netzhaut verstärkt.

Es besteht mithin ein Bedarf an einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Therapie einer diabetischen Retinopathie.

Bei Durchblutungsstörungen des Auges, wie beispielsweise bei der vorstehend erwähnten diabetischen Retinopathie, nach einer Zentralvenenthrombose oder Stenose der Aorta carotis kann es zur Gefäßneubildung und mithin zu einem Neovaskularisationsglaukom oder hämorrhagischen Glaukom kommen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Angabe einer Wirkstoffgruppe bzw. eines Wirkstoffs zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Therapie von ophthalmologischen Fehlfunktionen, die mit Durchblutungsstörungen am Auge verbunden sind bzw. auf Durchblutungsstörungen des Auges zurückzuführen sind.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitzustellen, die bei Durchblutungsstörungen des Auges verwendbar ist.

Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe wird durch die Verwendung von papaverinartigem Vasodilatator zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung ophthalmologischer Fehlfunktionen, die mit Durchblutungsstörungen des Auges verbunden sind oder auf

Durchblutungsstörungen des Auges zurückzuführen sind, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung topisch am Auge aufzubringen ist, gelöst.

Bevorzugte Weiterbildungen der Verwendung sind in den Ansprüche 2 bis 6 angegeben.

Die Aufgabe der Erfindung wird ferner durch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die papaverinartigen Vasodilatator und pharmakologisch verträglichen Viskositätsregler umfaßt, wobei der papaverinartige Vasodilatator aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Ethaverin, Moxaverin, Elziverin, deren pharmakologisch verträglichen Salze sowie Mischungen davon besteht, gelöst.

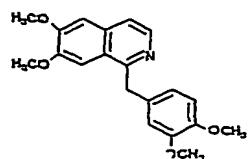
Bevorzugte Weiterbildungen der pharmazeutischen Zusammensetzung sind in den Ansprüchen 8 und 9 angegeben.

Die Erfinder haben überraschend gefunden, daß sich papaverinartige Vasodilatatoren zur topischen Anwendung am Auge eignen. Die papaverinartigen Vasodilatatoren werden auch als muskulotrope Spasmolytika bezeichnet. Die papaverinartigen Vasodilatatoren bewirken eine Erschlaffung der Muskulatur durch direkte Einwirkung auf die glatten Muskelzellen. Unter papaverinartigen Vasodilatatoren werden im Sinne der Erfindung Isochinolinderivate verstanden, die als gemeinsames Strukturelement ein Isochinolinringsystem aufweisen und eine vasodilatatorische Wirkung haben.

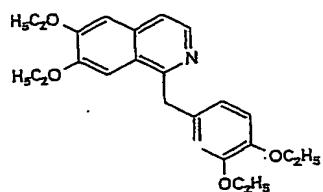
Die papaverinartigen Vasodilatatoren zeigen in vitro relaxierende Wirkungen auf glattmuskuläre Organe einschließlich arterieller Gefäße. Die Wirkungen der papaverinartigen Vasodilatatoren werden auf eine Hemmung der Phosphodiesterase (PDE) und einen dadurch bedingten Anstieg an zyklischem AMP in Muskelzellen zurückgeführt.

Gemäß einer bevorzugten Weiterbildung wird der papaverinartige Vasodilatator aus der Gruppe ausgewählt, die aus Papaverin, Ethaverin, Moxaverin, Elziverin, deren pharmakologisch verträglichen Salzen sowie Mischungen davon besteht. Die Strukturformeln der vorgenannten Verbindungen sind nachstehend angegeben:

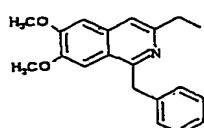
Papaverin (6,7-Dimethoxy-1-veratrylisochinolin):



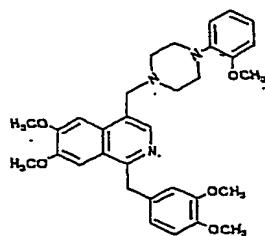
Ethaverin (6,7-Diethoxy-1-(3',4'-diethoxybenzyl)isochinolin):



Moxaverin (1-Benzyl-3-ethyl-6,7-dimethoxyisochinolin):



Elziverin:



Sämtliche vorgenannten Wirkstoffe können als freie Base oder als pharmakologisch verträgliches Salz davon, beispielsweise als Hydrochlorid, Sulfat, Amidosulfat, etc., verwendet werden. Die Wirkstoffe können dabei in Form von Säureadditionssalzen vorliegen.

Als geeignet haben sich beispielsweise folgende Salze erwiesen:
Papaverinhydrochlorid, Papaverinsulfat, Ethaverinhydrochlorid,
Ethaverinamidosulfat, Moxaverinhydrochlorid, Elziverinhydrochlorid.
Selbstverständlich können auch andere pharmakologisch verträglichen Salze der vorgenannten Wirkstoffe oder Mischungen davon verwendet werden.

Als sehr geeignet haben sich Moxaverin bzw. Moxaverinhydrochlorid erwiesen. Der Wirkstoff Moxaverin weist äußerst vorteilhaft eine gegenüber Papaverin verringerte Toxizität und erhöhte Wirksamkeit auf.

Im Tierversuch hat sich überraschend gezeigt, daß die papaverinartigen Vasodilatatoren bei topischer Applikation auf die Augenoberfläche für das Auge sehr gut verträglich sind.

In einer Verträglichkeitsstudie wurden 50 µl einer Moxaverinhydrochlorid-haltigen wässrigen Lösung pH 3,0 – 3,5 über einen Zeitraum von 28 Tagen mit vier Applikationen pro Werktag und zwei Applikationen pro Wochenendtag in einer Einzeldosis in das rechte Auge von jeweils zwölf Albino-Kaninchen gegeben. Das linke Auge diente jeweils als Kontrolle. Die Bewertung der Augenreaktion erfolgte gemäß der Tabelle der EU-Richtlinie 92/69/EEC, Anlage, Verfahren B.5.

Kein Kaninchen zeigte ein Anschwellen der Lider oder irgendeine Rötung der Bindeg haut. Bei keinem der zwölf Albino-Kaninchen wurden Änderungen der Iris oder eine Trübung der Cornea beobachtet.

Die papaverinartigen Vasodilatatoren, vorzugsweise Papaverin, Ethaverin, Moxaverin, Elziverin, deren pharmakologisch verträglichen Salze sowie Mischungen davon wirken nach topischer Aufbringung auf die Augenoberfläche lokal relaxierend auf die Blutgefäße des Auges ein. Diese neuartige, ophthalmologische Verwendung der vorgenannten Wirkstoffe vermeidet mithin die bei systemischer Verabreichung von Vasodilatatoren unerwünschte Wirkung auf sämtliche Blutgefäße des Organismus. Die Blutgefäße des Auges werden selektiv erweitert und mithin die Durchblutung des Auges verbessert.

Durch die Erweiterung der Blutgefäße des Auges erfolgt eine Verbesserung der Mikrozirkulation und damit eine verbesserte Versorgung des Auges mit Nährstoffen und Sauerstoff über das Blut.

Äußerst vorteilhaft erlaubt die erfindungsgemäße Verwendung die Behandlung ophthalmologischer Fehlfunktionen, die mit Durchblutungsstörungen des Auges verbunden sind oder auf Durchblutungsstörungen des Auges zurückzuführen sind.

Gemäß einer bevorzugten Weiterbildung werden die ophthalmologischen Fehlfunktionen aus der Gruppe ausgewählt, die aus Glaukom, mit Diabetes verbundenen ophthalmologischen Fehlfunktionen, beispielsweise Neovaskularisationsglaukom, hämorrhagisches Glaukom oder diabetischer Retinopathie, besteht.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die pharmazeutische Zusammensetzung topisch am Auge aufzubringen.

Gemäß einer bevorzugten Weiterbildung liegt die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form von Augentropfen, Augensalbe, Augenspray, Augentablette, Gel, Suspension, Emulsion, Pulver oder Granulat vor.

Zur Herstellung der Augentropfen und des Augensprays können die Wirkstoffe in üblicher Weise verwendeten Pufferlösungen wie beispielsweise Phosphatpuffer, Acetatpuffer, Acetat-Borat-Puffer, Boratpuffer, Citratpuffer, etc. gelöst oder suspendiert werden.

Es hat sich überraschend gezeigt, daß die Wirkstoffe für die Applikation am Auge nicht in gelöster oder vollständig gelöster Form vorliegen müssen. Vielmehr reicht es aus, wenn die Wirkstoffe in Suspension vorliegen. Die Wirkstoffe werden von dem Auge aus der auf die Augenoberfläche aufgebrachten Suspension aufgenommen.

Bei der Herstellung von Augensalben können die Wirkstoffe in üblichen Salbengrundstoffen, beispielsweise in Kohlenwasserstoffgelen mit oder ohne

Emulgatorzusatz, wie beispielsweise Cholesterin, Wollwachs, Wollwachsalkohole, Cetanol, etc. formuliert werden.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfaßt die pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich einen Viskositätsregler.

Bevorzugt wird der Viskositätsregler aus der Gruppe ausgewählt, die Chondroitinsulfat, Polyacrylamid, Polyacrylsäure, Polyacrylharze, Polyethylenglykol, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Hyaluronsäure, Hyaluronate und Mischungen davon besteht.

Als Viskositätsregler werden vorliegend Stoffe bezeichnet, die pharmakologisch verträglich sind und eine viskositätserhöhende Wirkung haben. Vorzugsweise weist der Viskositätsregler ein viskoelastisches Verhalten auf.

Die viskositätserhöhende Wirkung bewirkt äußerst vorteilhaft, daß die auf die Augenoberfläche aufgebrachte pharmazeutische Zusammensetzung eine erhöhte Verweildauer aufweist und nicht von der Augenoberfläche wieder abfließt.

Ein sehr geeigneter Viskositätsregler ist Hyaluronsäure oder sind deren Salze. Als Salze der Hyaluronsäure können beispielsweise Kalium-, Natrium-, Calcium- und/oder Magnesiumhyaluronate verwendet werden.

Vorzugsweise ist das Hyaluronat Natrium-Hyaluronat.

Hyaluronsäure bzw. Hyaluronat weisen eine strukturelle Ähnlichkeit mit Mucin, der untersten Schicht des dreischichtigen Tränenfilms, auf und sorgen für eine optimale Benetzung der Hornhaut- und Bindegaupteptilien.

Die Hyaluronsäure und/oder das Hyaluronat imitiert damit die Schleimphase des Tränenfilms und verlängert somit die Verweildauer des aufgebrachten Wirkstoffs auf dem Auge, da die Viskosität einem Abfließen entgegenwirkt.

Das Nicht-Newton'sche Fließverhalten der Hyaluronsäure bzw. der Hyaluronate bedingt eine für die Anwendung am Auge hervorragende Eigenschaft, daß nämlich die Viskosität mit zunehmender Schergeschwindigkeit abnimmt. Nach Aufbringung einer Zusammensetzung mit papaverinartigem Wirkstoff und Viskositätsregler, vorzugsweise Hyaluronsäure oder Hyaluronat, auf die Hornhaut des Auges wird über den Lidschlag des Augenlides eine Scherspannung an die pharmazeutische Zusammensetzung angelegt, wodurch die zunächst erhöhte Viskosität erniedrigt wird. Durch den Lidschlag des Augenlides erniedrigt sich die Viskosität, so daß sich ein gleichmäßiger Film auf der Oberfläche des Auges ausbildet. Nach dem Lidschlag erhöht sich die Viskosität, so daß der Film an der Augenoberfläche gut anhaftet. Äußerst vorteilhaft kommt es bei Verwendung von Hyaluronsäure oder deren Salzen als Viskositätsregler zu keiner Visusbeeinträchtigung.

Vorzugsweise weist die Hyaluronsäure und/oder das Hyaluronat ein Molekulargewicht auf, das in einem Bereich von etwa 50.000 bis etwa 10.000.000 Dalton, bevorzugt von etwa 250.000 bis etwa 5.000.000 Dalton, weiter bevorzugt zwischen etwa 500.000 bis 4.000.000 Dalton, noch weiter bevorzugt zwischen etwa 1.500.000 bis 3.500.000 Dalton, liegt.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung, die papaverinartigen Vasodilatator und pharmakologisch verträglichen Viskositätsregler umfaßt.

Gemäß einer bevorzugten Weiterbildung wird der papaverinartige Vasodilatator aus der Gruppe ausgewählt, die aus Papaverin, Ethaverin, Moxaverin, Elziverin, deren pharmakologisch verträglichen Salzen sowie Mischungen davon besteht.

Weiterhin ist bevorzugt, daß der Viskositätsregler aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Chondroitinsulfat, Polyacrylamid, Polyacrylsäure, Polyacrylharze, Polyethylenglykol, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Hyaluronsäure, Hyaluronat und Mischungen davon besteht.

Gemäß einer weiteren Weiterbildung der vorliegenden Erfindung liegt die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form von Augentropfen, Augensalbe, Augenspray, Augentablette, Gel, Suspension, Emulsion, Pulver oder Granulat vor.

Wenn die pharmazeutische Zusammensetzung in trockener Form, bspw. als Pulver oder Granulat, vorliegt, kann diese unmittelbar vor einer Applikation auf die Augenoberfläche in einem flüssigen Träger, bspw. einer sterilen Pufferlösung, gelöst oder suspendiert und nachfolgend appliziert werden.

Im übrigen wird auf die vorstehenden Ausführungen zur erfindungsgemäßen Verwendung von papaverinartigem Vasodilatator Bezug aufgenommen, die entsprechend für die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung gelten.

Die Dosierung der papaverinartigen Vasodilatatoren hängt von den einzelnen Umständen des zu therapierenden Krankheitsbildes sowie der zu therapierenden Person ab. Sofern die Durchblutungsstörungen im Auge zu einem sehr frühzeitigen Zeitpunkt erkannt werden, ist die Dosierung geringer als in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium.

Die in einer an das Auge zu verabreichenden Einheitsdosierung enthaltenen Menge an papaverinartigem Vasodilatator kann zwischen 0,001 mg/ml und 100 mg/ml, vorzugsweise zwischen 0,1 mg/ml und 50 mg/ml, weiter bevorzugt zwischen etwa 0,5 mg/ml und 10 mg/ml, liegen.

Vorzugsweise liegt der Wirkstoff als Säureadditionssalz vor. Säureadditionssalze sind in der Regel gut bzw. besser als die freie Base wasserlöslich. Mithin können die vorgenannten Flüssigkeitsformulierungen, wie Tropfen, Spray etc. mit einer wässrigen Pufferlösung hergestellt werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird Moxaverinhydrochlorid verwendet. Das Moxaverinhydrochlorid wird vorzugsweise als Lösung in wässriger Pufferlösung mit einem pH von 3 – 3,5 verwendet. Nach Aufbringung der wässrigen Lösung auf die Hornhautoberfläche des Auges wird der Wirkstoff Moxaverinhydrochlorid schnell von dem Auge aufgenommen. Moxaverinhydrochlorid kann aber auch als wässrige

Suspension verwendet werden, wobei der Wirkstoff nur teilweise gelöst ist. Vorzugsweise wird Moxaverinhydrochlorid in vollständig gelöster Form in leicht saurer oder neutraler Lösung, vorzugsweise mit einem pH von 3-7,5, verwendet.

Der Wirkstoff Moxaverin ist auch in hoher Dosierung für den Menschen gut verträglich. Nebenwirkungen des Wirkstoffs Moxaverin sind bislang nicht bekannt geworden. Auch sind keine Wechselwirkungen mit anderen Mitteln bekannt. Somit ist die Verwendung von Moxaverin neben weiteren Wirkstoffen bei der Therapie von ophthalmologischen Fehlfunktionen möglich.

Äußerst vorteilhaft bewirken papaverinartige Vasodilatatoren, vorzugsweise der Wirkstoff Moxaverin, nicht nur eine Vasodilatation der Blutgefäße im Auge. Papaverinartige Vasodilatatoren besitzen auch eine vorteilhafte hämorheologische Wirkung, das heißt, sie verbessern die Fließfähigkeit des Blutes.

Mithin bewirken die bei der erfindungsgemäßen Verwendung bzw. bei der Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung verwendeten Wirkstoffe zwei bei der Therapie von Durchblutungsstörungen des Auges äußerst vorteilhafte physiologische Effekte. Zum einen tritt eine Gefäßerweiterung ein, d.h. eine Abnahme des Strömungswiderstandes des Blutgefäßes. Auf der anderen Seite verbessern sich die Fließeigenschaften des Blutes. Durch diesen synergistischen Effekt kommt es zu einer signifikanten Verbesserung der Durchblutung des Auges.

Der Wirkstoff Moxaverin hat sich dabei als sehr geeignet erwiesen.

Unter Einwirkung von Moxaverin wird die Verformbarkeit von durch Stress, beispielsweise Hypoxie, Hyperosmolarität, Lactazidose, versteiften Erythrozytenmembranen normalisiert. Die induzierte Verbesserung der Verformbarkeit der Erythrozyten führt neben der Gefäßerweiterung zu einer verbesserten Durchblutung des Auges und somit zu einer Linderung der durch die Durchblutungsstörung hervorgerufenen Fehlfunktionen.

In dem nachfolgenden Beispiel wird anhand des Wirkstoffs Moxaverin-Hydrochlorid gezeigt, daß bei topischer Applikation einer Moxaverin-haltigen Lösung auf die Augenoberfläche – im Vergleich zu einer systemischen Applikation- der Wirkstoff Moxaverin in hohen Konzentrationen und langanhaltend vom Auge aufgenommen wird.

Dieses Beispiel wird lediglich zur weiteren Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung gegeben. Die Erfindung ist keinesfalls auf diese beispielhafte Ausführungsform der Erfindung beschränkt anzusehen.

Beispiel

1. Herstellung ^{14}C -markierter Moxaverinlösung

19,03 g wasserfreie Citronensäure wurden in 200 ml 1 M Natronlauge gelöst. Zu dieser Lösung wurde nachfolgend entmineralisiertes Wasser bis auf 1000 ml zugegeben. 100,75 ml dieser Stammlösung wurden mit 0,1 M HCl gemischt, um 250 ml Pufferlösung mit einem pH von 3 zu ergeben.

4,41 mg Moxaverin-Hydrochlorid wurden ad 10 ml mit der vorstehenden Pufferlösung aufgefüllt und gelöst. Zu dieser Moxaverin-haltigen Lösung wurde ^{14}C -markiertes Moxaverin hinzugeben, bis eine Aktivität von 100 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ erhalten wurden. Unter Zugabe von NaCl wurde die Lösung iso-osmolar eingestellt.

2. Tierexperimentelle Untersuchung

Die experimentellen Untersuchungen wurden an Kaninchen (männliche, pigmentierte gestreifte holländische Kaninchen, erhältlich bei Irish Farm, Norco, CA, USA) durchgeführt, wobei die Moxaverin-haltige Lösung topisch als auch systemisch verabreicht wurde. Die Aufnahme von Moxaverin wurde nach 30 Minuten sowie nach 120 Minuten bestimmt. Für jeden Zeitpunkt und für jede Applikationsart wurde ein Kaninchen verwendet.

2.1 Okulare Applikation

50 µl der unter 1. beschriebenen ¹⁴C-markierten Moxaverinlösung wurden mit einer 100 µl-Pipette in jedes der beiden Kaninchenäugen geträufelt.

2.2 Systemische Applikation

100 µl der unter 1. beschriebenen ¹⁴C-markierten Moxaverinlösung wurden nach Desinfektion des Ohres intravenös in die Seitenvene des Kaninchenohres injiziert.

2.3 Probenaufarbeitung

Nach 30 bzw. 120 Minuten wurden jedem Kaninchen aus der zentralen Arterie des Ohres unter Verwendung einer heparinisierten Spritze Blut abgenommen. Das Heparin verhinderte eine Koagulation des abgenommenen Blutes.

Nach der Blutabnahme wurden die Kaninchen jeweils durch Verabreichung einer Überdosis Eutha-6 CII- Natriumpentobarbitallösung (erhältlich bei Western Medical Supply Inc., Arcadia, CA, USA) in die Seitenvene des Kaninchenohres getötet.

Die Kaninchenäugen wurden dann jeweils wie folgt aufgearbeitet.

Aus dem ersten Auge wurde jeweils eine Flüssigkeitsprobe des Kammerwassers sowie eine Flüssigkeitsprobe aus dem Glaskörper unter Verwendung einer Spritze entnommen.

Das zweite Auge wurde zum Zwecke der Gewebegewinnung aufgeschnitten. Mit einem Skalpell der Größe 10 wurde ein Schnitt um das gesamte Auge in etwa 1 cm Abstand zum äußeren Limbus des Auges gesetzt. Die Haut wurde abgehoben, um in die Augenhöhle zu gelangen. Das Gewebe zwischen Augapfel und Augenhöhle wurde durchschnitten. Mit chirurgischen Scheren wurden die vier Augenmuskeln

durchtrennt und der Augapfel wurde aus der Augenhöhle entnommen. Der Sehnerv wurde durchschnitten. Das Auge wurde nachfolgend in 1 x Phosphat-gepufferter Saline (erhältlich von Gibco, Grand Island, NY, USA) gewaschen, um Blut und Haare zu entfernen.

Mit Pinzette, Schere und Skalpell wurden die Haut und das Fleisch von der Augenrückseite entfernt. Die um das Auge angeordnete Haut bzw. das Fleisch wurden entlang des Limbus zwischen Haut und Bindegewebe (Conjunctiva) abgeschnitten. Nachfolgend wurde die Bindegewebe abgelöst. Die Hornhaut (Kornea) wurde entfernt, indem entlang der Lederhaut (Sklera) mit einem Skalpell der Größe 11 geschnitten wurde. Die Iris und der Ziliarkörper wurden zusammen mit der Hornhaut entnommen und vom Gewebe befreit. Die Augenlinse konnte dann mit einer Pinzette entnommen werden. Die Reste des Glaskörpers wurden ausgedrückt und die äußeren Schichten des Augapfels wurden achtmal zerschnitten, um diese flach zu legen.

Sämtliche Gewebe wurden in Szintillationsröhren überführt, die jeweils 1 ml Gewebesolubilisator (0,5 N Natronlauge, 15 Vol.-% Triton X-100 in Ringerscher Lösung mit Bikarbonat) enthielten. Die Gewebeproben wurden für 12 bis 18 Stunden mit Ultraschall beschallt, um die Gewebe zu zerstören.

Nach Abwiegen der Probenröhren wurden 5 ml Szintillations-Cocktail Econo-Safe® (erhältlich bei Research Products Intl. Corp., Mount Prospect, IL, USA) zugegeben und nachfolgend die radioaktive Strahlung in einem Szintillationszähler der Fa. Beckman nach Herstellerangaben vermessen.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 bis 4 wiedergegeben und in Fig. 1 bis 4 graphisch veranschaulicht. Die Angaben in den Tabellen sind in [mg Moxaverin/g feuchtes Gewebe].

Tabelle 1

Wirkstoffmenge im feuchten Gewebe bei okularer Applikation nach 30 Minuten

Gewebe	Experiment 1	Experiment 2	Experiment 3	Mittelwert	SD
Bindehaut	5,4510E-05	8,7953E-04	9,1403E-04	6,1602E-04	4,8659E-04
Hornhaut	5,4061E-04	3,2044E-03	1,8164E-03	1,8538E-03	1,3323E-03
Lederhaut	4,7303E-05	1,3593E-04	1,1713E-04	1,0012E-04	4,6698E-05
Kammerwasser	1,4923E-07	2,6321E-07	1,7533E-07	1,9592E-07	5,9715E-08
Iris / Ziliarkörper	6,2428E-04	1,0949E-03	2,7891E-03	1,5028E-03	1,1386E-03
Augenlinse	4,6171E-05	6,1860E-05	4,0715E-05	4,9582E-05	1,0977E-05
Glaskörperflüssigkeit	5,6527E-08	1,4047E-09	2,8840E-07	1,1544E-07	1,5230E-07
Netzhaut	1,7239E-05	1,3276E-04	1,5094E-04	1,0031E-04	7,2516E-05
Plasma	2,3741E-05	1,8259E-05	1,8702E-05	2,0234E-05	3,0452E-06

Tabelle 2

Wirkstoffmenge im feuchten Gewebe bei okularer Applikation nach 120 Minuten

Gewebe	Experiment 1	Experiment 2	Experiment 3	Mittelwert	SD
Bindehaut	1,0247E-04	6,0912E-04	4,0667E-04	3,7275E-04	2,5502E-04
Hornhaut	3,0586E-04	1,6630E-03	1,3481E-03	1,1057E-03	7,1031E-04
Lederhaut	4,6987E-05	1,2822E-04	1,3469E-04	1,0330E-04	4,8875E-05
Kammerwasser	N/A	5,8323E-08	1,2851E-07	9,3417E-08	4,9630E-08
Iris / Ziliarkörper	1,3547E-03	3,5424E-03	4,0576E-03	2,9849E-03	1,4351E-03
Augenlinse	4,2292E-05	3,6044E-05	9,2004E-05	5,6780E-05	3,0664E-05
Glaskörperflüssigkeit	2,7133E-08	7,0237E-10	9,9991E-10	9,6118E-09	1,5175E-08
Netzhaut	1,8933E-04	1,4755E-04	9,5039E-05	1,4397E-04	4,7247E-05
Plasma	1,6619E-05	1,4435E-05	7,6179E-06	1,2891E-05	4,6951E-06

Tabelle 3

Wirkstoffmenge im feuchten Gewebe bei systemischer Applikation nach 30 Minuten

Gewebe	Experiment 1	Experiment 2	Experiment 3	Mittelwert	SD
Bindehaut	1,0655E-05	3,7901E-05		2,4278E-05	1,9266E-05
Hornhaut	5,2937E-06	1,1016E-05		8,1549E-06	4,0463E-06
Lederhaut	8,4511E-06	5,8944E-05		3,3698E-05	3,5704E-05
Kammerwasser	2,0291E-09	2,4973E-09		2,2632E-09	3,3107E-10
Iris/Ziliarkörper	2,2898E-04	2,7473E-04		2,5186E-04	3,2350E-05
Augenlinse	9,5659E-07	1,6061E-06		1,2813E-06	4,5927E-07
Glaskörperflüssigkeit	2,6534E-09	1,5088E-09		2,0811E-09	8,0935E-10
Netzhaut	1,0666E-04	1,5425E-04		1,3046E-04	3,3651E-05
Plasma	2,8375E-05	4,9032E-05	2,5855E-05	3,4421E-05	1,2716E-05

Tabelle 4

Wirkstoffmenge im feuchten Gewebe bei systemischer Applikation nach 120 Minuten

Gewebe	Experiment 1	Experiment 2	Experiment 3	Mittelwert	SD
Bindehaut	2,7539E-05	1,5261E-05	2,6009E-05	2,2936E-05	6,6909E-06
Hornhaut	1,0406E-05	4,6148E-06	7,8042E-06	7,6083E-06	2,9006E-06
Lederhaut	1,4230E-05	1,1476E-05	1,6272E-05	1,3993E-05	2,4068E-06
Kammerwasser	2,3412E-09	1,8210E-09	1,8210E-09	1,9944E-09	3,0034E-10
Iris / Ziliarkörper	1,2211E-04	1,6708E-04	1,8802E-04	1,5907E-04	3,3677E-05
Augenlinse	1,3706E-06	2,0870E-06	1,1854E-06	1,5477E-06	4,7617E-07
Glaskörperflüssigkeit	1,5608E-09	9,6772E-10	1,3267E-09	1,2851E-09	2,9872E-10
Netzhaut	9,5067E-05	8,3068E-05	5,3855E-05	7,7330E-05	2,1197E-05
Plasma	2,4420E-05	2,1190E-05	2,2250E-05	2,2620E-05	1,6465E-06

In Fig. 1 bis 4 sind jeweils die gemittelten Meßwerte aus den Tabellen 1 bis 4 aufgetragen.

Aus Fig. 1 und Fig. 2 ist deutlich zu erkennen, daß sich der Wirkstoff Moxaverin bei okularer Applikation in der Bindehaut, der Hornhaut, der Iris und dem Ziliarkörper sowie in der Netzhaut anreichert. Nach 120 Minuten hat die Konzentration in der Bindehaut und der Hornhaut abgenommen, wohingegen sich die Wirkstoffkonzentration in der Iris und dem Ziliarkörper nahezu verdoppelt hat. In der Netzhaut ist die Konzentration an Moxaverin nach 120 Minuten, verglichen mit dem Zeitpunkt nach 30 Minuten, um etwa 50 % erhöht.

Die Ergebnisse zeigen, daß der Wirkstoff Moxaverin nach topischer Aufbringung auf der Augenoberfläche sehr gut vom Auge aufgenommen wird.

Bei systemischer Verabreichung von Moxaverin wird nach 30 Minuten eine Konzentration in der Netzhaut erreicht, die leicht über derjenigen bei topischer Verabreichung liegt.

Die Konzentration von Moxaverin in der Iris bzw. dem Ziliarkörper ist bei systemischer Applikation zum Zeitpunkt 30 Minuten etwa um den Faktor 6 kleiner als bei topischer Applikation. Nach 120 Minuten ist die Moxaverinkonzentration in der Iris

bzw. dem Ziliarkörper nach systemischer Applikation etwa um den Faktor 18 kleiner als bei topischer Applikation.

Des weiteren ist anzumerken, daß die Moxaverinkonzentration in der Iris bzw. dem Ziliarkörper zum Zeitpunkt 120 Minuten nur etwa 63 % der Konzentration nach 30 Minuten bei systemischer Applikation beträgt. Bei topischer Applikation erhöht sich hingegen die Konzentration von Moxaverin in der Iris bzw. dem Ziliarkörper vom Zeitpunkt 30 Minuten bis zum Zeitpunkt 120 Minuten etwa um den Faktor 2.

Ebenfalls nimmt bei systemischer Applikation die Moxaverinkonzentration in der Netzhaut von 30 bis 120 Minuten um den Faktor 1,6 ab, wohingegen sie bei topischer Applikation in dem gleichen Zeitraum um den Faktor 1,4 zunimmt.

Diese Ergebnisse zeigen deutlich, daß bei gleicher Applikationsmenge der Wirkstoff Moxaverin bei topischer Applikation vom Auge besser aufgenommen wird und eine deutlich längere biologische Verfügbarkeit im Auge aufweist. Mithin erlaubt die topische Applikation von Moxaverin am Auge eine deutlich längere und stabilere Therapie, als dies bei systemischer Applikation von Moxaverin möglich ist.

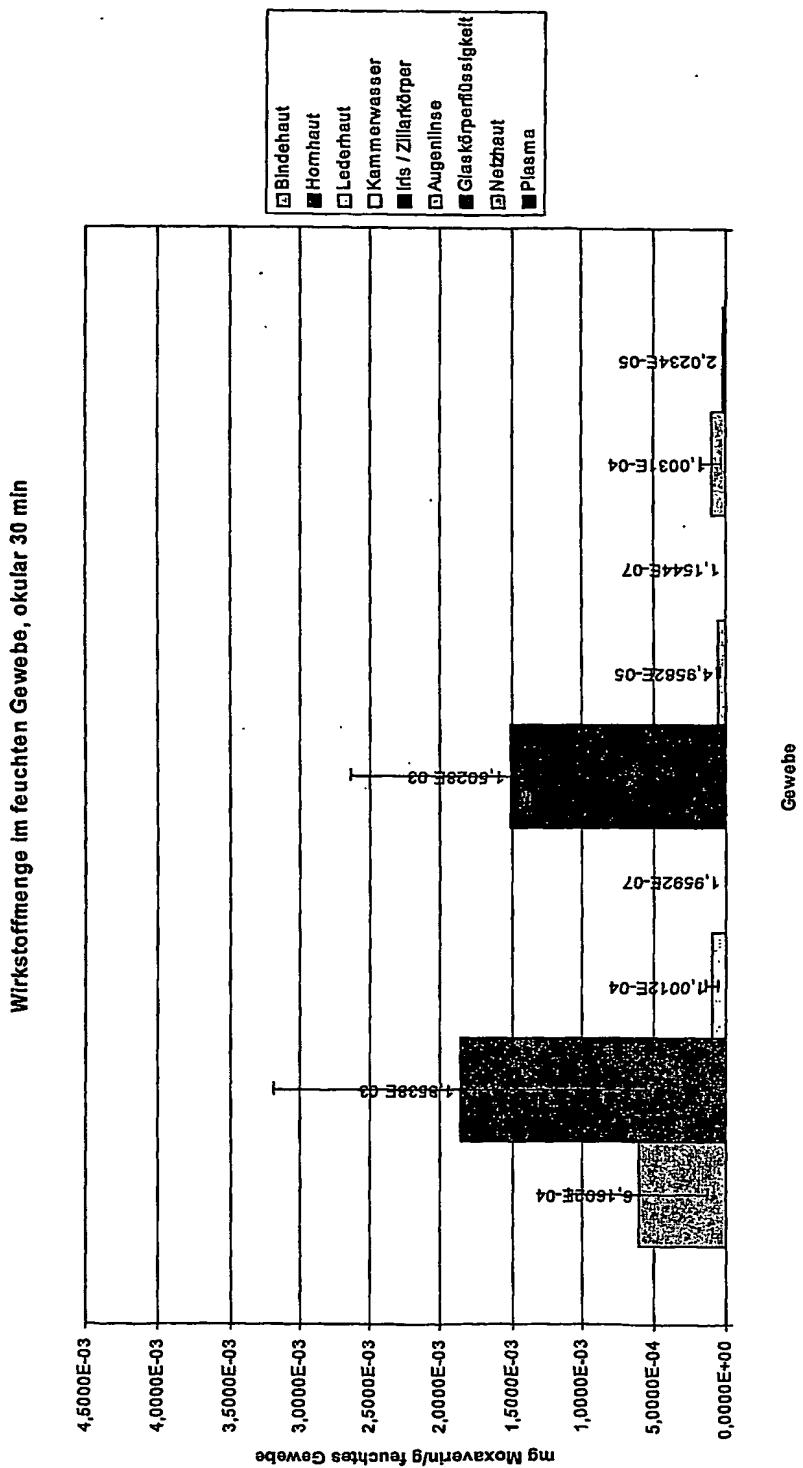
Die vorteilhafte topische Verabreichung von paraverinartigem Vasodilatator wurden beim vorstehenden Beispiel anhand von Moxaverin gezeigt.

Patentansprüche

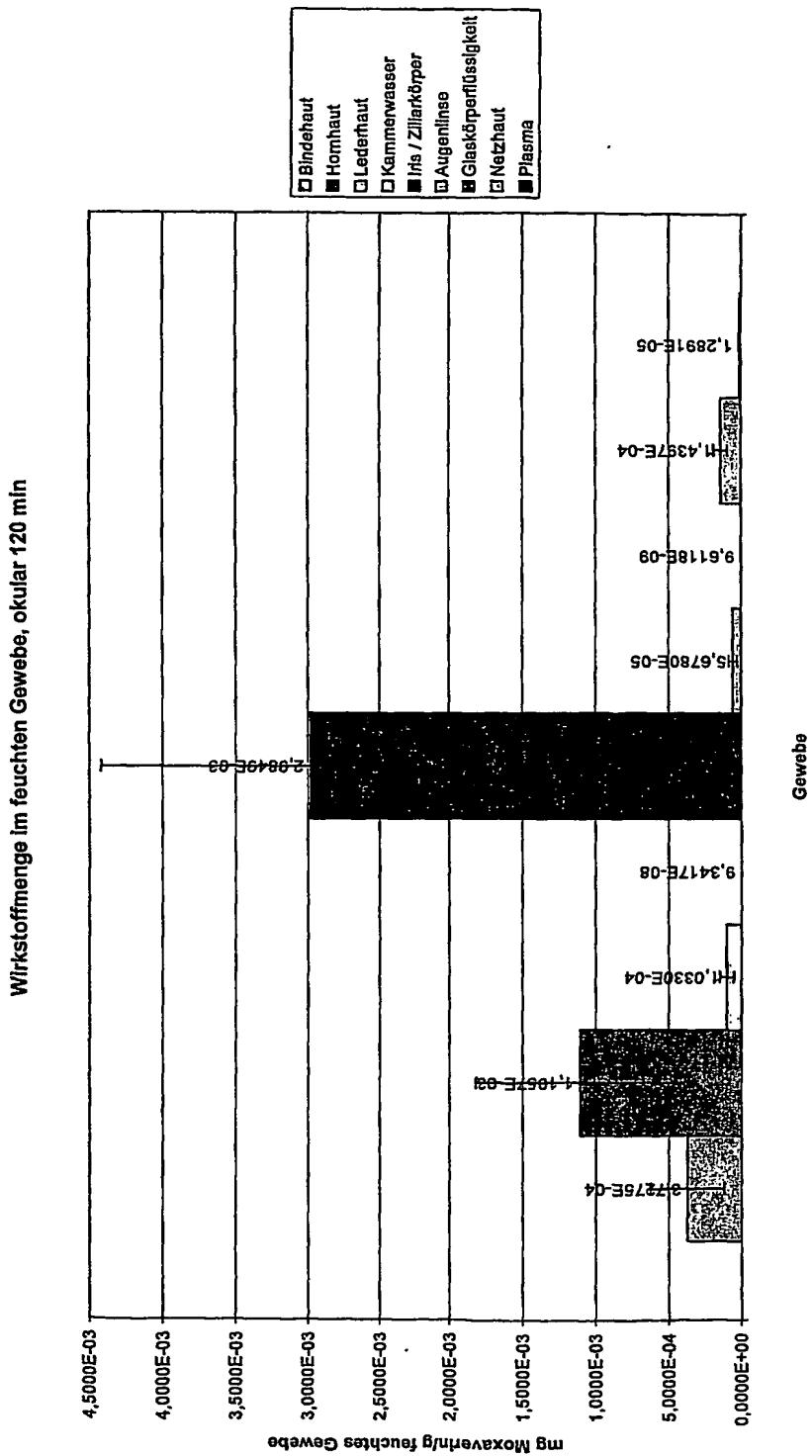
1. Verwendung von papaverinartigem Vasodilatator zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung ophthalmologischer Fehlfunktionen, die mit Durchblutungsstörungen des Auges verbunden sind oder auf Durchblutungsstörungen des Auges zurückzuführen sind, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung topisch am Auge aufzubringen ist.
2. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß der papaverinartige Vasodilatator aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Papaverin, Ethaverin, Moxaverin, Elziverin, deren pharmakologisch verträglichen Salzen sowie Mischungen davon besteht.
3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die ophthalmologischen Fehlfunktionen aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Glaukom und mit Diabetes verbundenen ophthalmologischen Fehlfunktionen, wie Neovaskularisationsglaukom, hämorrhagisches Glaukom, diabetischer Retinopathie, besteht.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
daß die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form von Augentropfen, Augensalben, Augenspray, Augentablette, Gel, Suspension, Emulsion, Pulver oder Granulat vorliegt.
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich einen Viskositätsregler umfaßt.

6. **Verwendung nach Anspruch 5,**
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t,
daß der Viskositätsregler aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Chondroitinsulfat, Polyacrylamid, Polyacrylsäure, Polyacrylharze, Polyethylenglykol, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Hyaluronsäure, Hyaluronate und Mischungen davon besteht.
7. **Pharmazeutische Zusammensetzung, die papaverinartigen Vasodilatator und pharmakologisch verträglichen Viskositätsregler umfaßt, wobei der papaverinartige Vasodilatator aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Ethaverin, Moxaverin, Elziverin, deren pharmakologisch verträglichen Salze sowie Mischungen davon besteht.**
8. **Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7,**
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t,
daß der Viskositätsregler aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Chondroitinsulfat, Polyacrylamid, Polyacrylsäure, Polyacrylharze, Polyethylenglykol, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Hyaluronsäure, Hyaluronate und Mischungen davon besteht.
9. **Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 8,**
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t,
daß die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form von Augentropfen, Augensalben, Augenspray, Augentablette, Gel, Suspension, Emulsion, Pulver oder Granulat vorliegt.

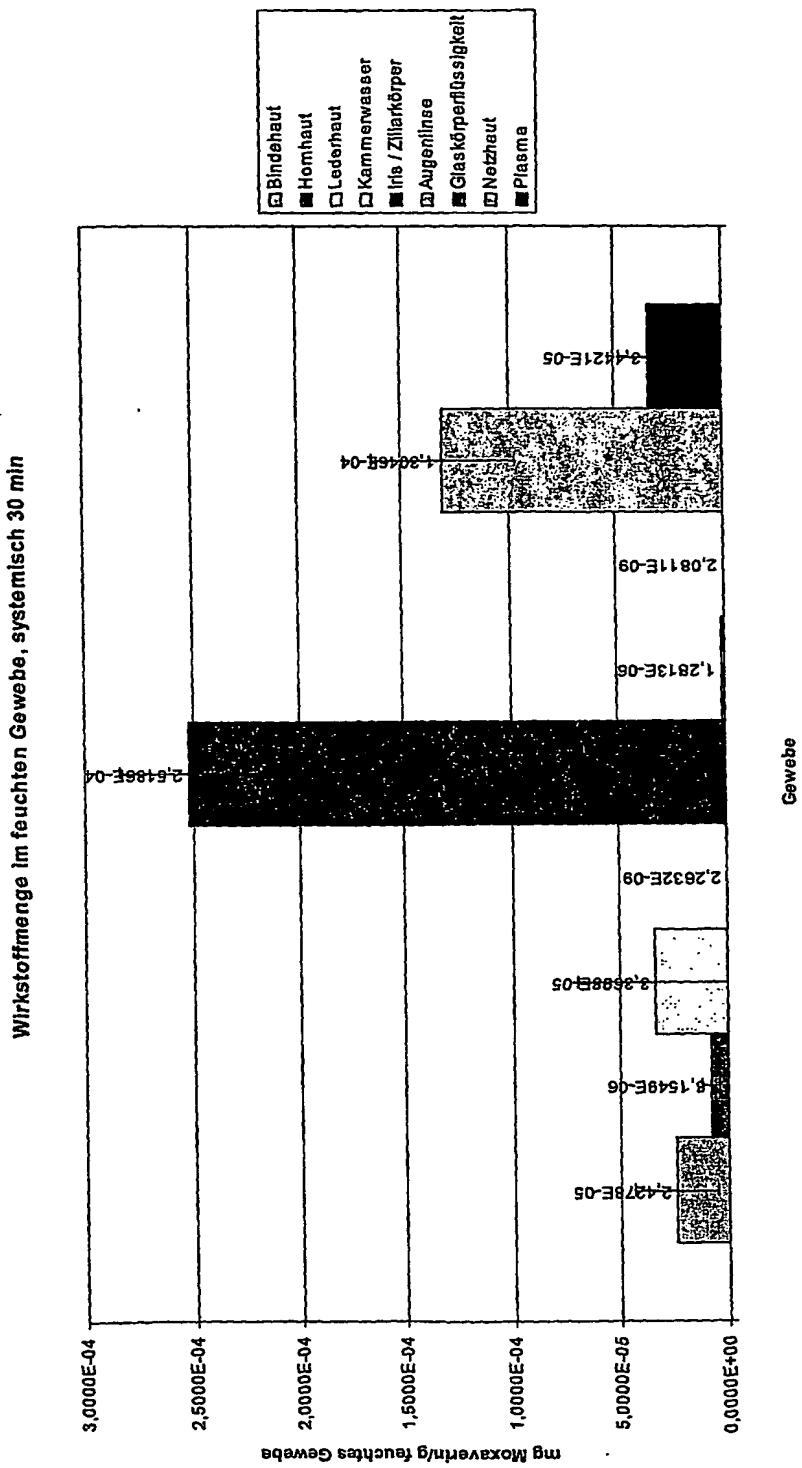
1/4



2/4

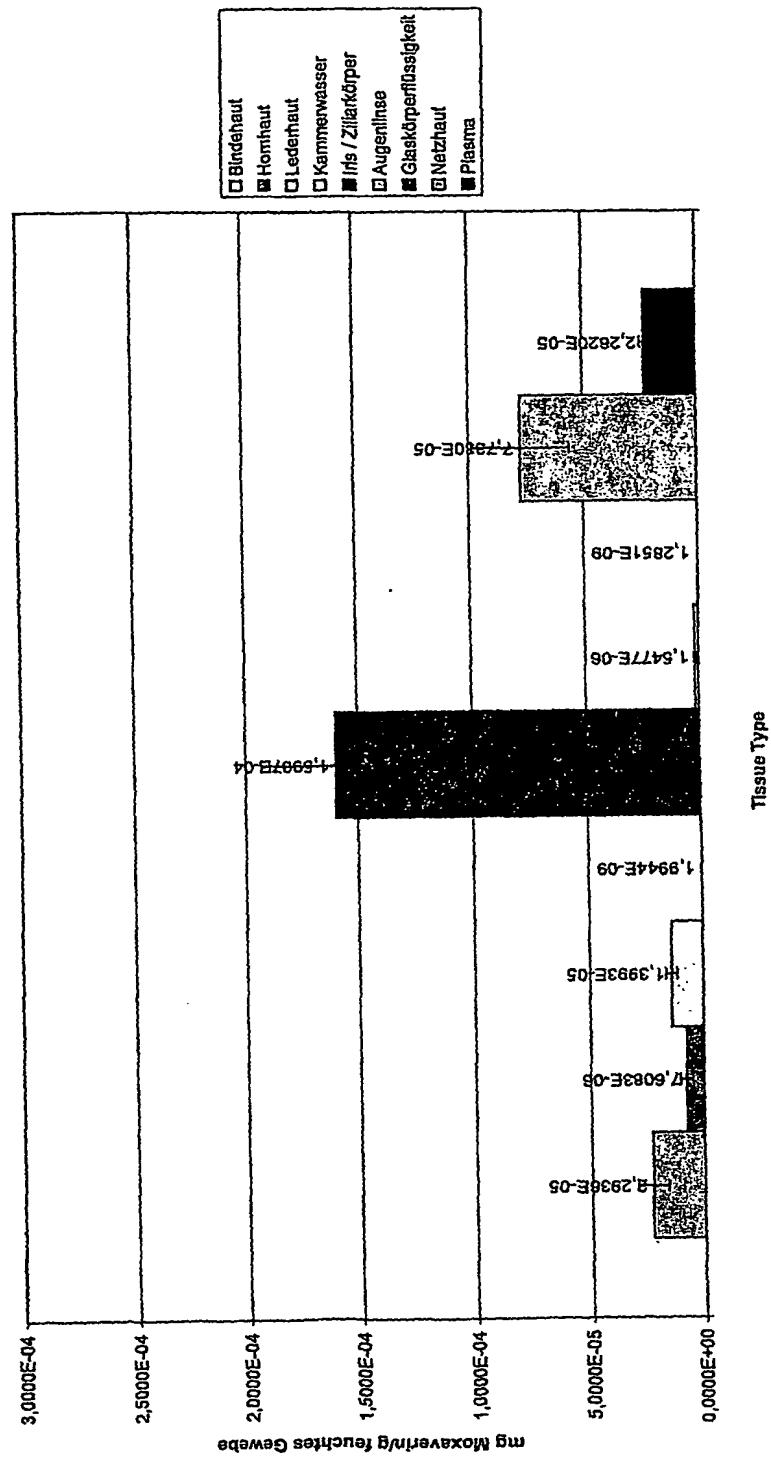


3/4



4/4

Wirkstoffmenge im feuchten Gewebe, systemisch 120 min



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08812

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/47 A61P7/00 A61P27/02 A61P27/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 510 145 A (SCHACHAR RONALD A) 9 April 1985 (1985-04-09) column 3, line 6-8, 11-18, 27-31 column 4, line 4-6 ---	1, 2, 4-6
X	US 1 431 409 A (MILLER WILLIAM L) 10 October 1922 (1922-10-10) page 2; example 2 ---	1, 2
X	DE 19 09 917 A (FISCHER OHG ARZNEIMITTELWERK) 10 September 1970 (1970-09-10) page 1, paragraph 1 page 5-6; examples 1-3 ---	7, 9
X	FR 2 338 044 A (SOBIO LAB) 12 August 1977 (1977-08-12) Seite 4 "comprimés:" ---	7, 9
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 2003

Date of mailing of the International search report

25/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albayrak, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08812

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 018 927 A (VOORHEES JOHN J) 19 April 1977 (1977-04-19) column 3; example 4 column 5; example 6 -----	7-9
X	US 5 576 329 A (HENNESSEY RICHARD K) 19 November 1996 (1996-11-19) column 4, line 21 - line 44 -----	7-9
X	WO 92 03141 A (PHARMEDIC CO) 5 March 1992 (1992-03-05) page 7, line 17 page 10, line 13 - line 18 page 11, line 28 -----	7-9
X	VERIN, PH.: "The possibilities of modern therapy for chronic ischaemic conditions of the retina" THERAPEUTIQUE, vol. 51, no. 7-8, 1975, pages 397-400, XP009020944 page 399, left-hand column, paragraphs 3,4 -right-hand column, paragraph 1; table 1 -----	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08812

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 4510145	A	09-04-1985	US	4390542 A		28-06-1983
US 1431409	A	10-10-1922	NONE			
DE 1909917	A	10-09-1970	DE	1909917 A1		10-09-1970
FR 2338044	A	12-08-1977	FR	2338044 A1		12-08-1977
US 4018927	A	19-04-1977	BE	809834 A1		16-07-1974
			DE	2401453 A1		18-07-1974
			FR	2221133 A1		11-10-1974
			GB	1456272 A		24-11-1976
US 5576329	A	19-11-1996	US	5278172 A		11-01-1994
WO 9203141	A	05-03-1992	US	5256652 A		26-10-1993
			WO	9203141 A1		05-03-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/08812

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/47 A61P7/00 A61P27/02 A61P27/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 510 145 A (SCHACHAR RONALD A) 9. April 1985 (1985-04-09) Spalte 3, Zeile 6-8, 11-18, 27-31 Spalte 4, Zeile 4-6 ---	1, 2, 4-6
X	US 1 431 409 A (MILLER WILLIAM L) 10. Oktober 1922 (1922-10-10) Seite 2; Beispiel 2 ---	1, 2
X	DE 19 09 917 A (FISCHER OHG ARZNEIMITTELWERK) 10. September 1970 (1970-09-10) Seite 1, Absatz 1 Seite 5-6; Beispiele 1-3 ---	7, 9
X	FR 2 338 044 A (SOBIO LAB) 12. August 1977 (1977-08-12) Seite 4 "comprimés:" ---	7, 9
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

13. November 2003

25/11/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Albayrak, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/08812

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 018 927 A (VOORHEES JOHN J) 19. April 1977 (1977-04-19) Spalte 3; Beispiel 4 Spalte 5; Beispiel 6 ----	7-9
X	US 5 576 329 A (HENNESSEY RICHARD K) 19. November 1996 (1996-11-19) Spalte 4, Zeile 21 - Zeile 44 ----	7-9
X	WO 92 03141 A (PHARMEDIC CO) 5. März 1992 (1992-03-05) Seite 7, Zeile 17 Seite 10, Zeile 13 - Zeile 18 Seite 11, Zeile 28 ----	7-9
X	VERIN, PH.: "The possibilities of modern therapy for chronic ischaemic conditions of the retina" THERAPEUTIQUE, Bd. 51, Nr. 7-8, 1975, Seiten 397-400, XP009020944 Seite 399, linke Spalte, Absätze 3,4 -rechte Spalte, Absatz 1; Tabelle 1 ----	1-3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/08812

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4510145	A	09-04-1985	US	4390542 A	28-06-1983
US 1431409	A	10-10-1922	KEINE		
DE 1909917	A	10-09-1970	DE	1909917 A1	10-09-1970
FR 2338044	A	12-08-1977	FR	2338044 A1	12-08-1977
US 4018927	A	19-04-1977	BE DE FR GB	809834 A1 2401453 A1 2221133 A1 1456272 A	16-07-1974 18-07-1974 11-10-1974 24-11-1976
US 5576329	A	19-11-1996	US	5278172 A	11-01-1994
WO 9203141	A	05-03-1992	US WO	5256652 A 9203141 A1	26-10-1993 05-03-1992